

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/02111 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/415**,
31/42, 9/70, 31/18, 31/63, 31/5415

[DE/DE]; Fürst Johann-August Strasse 1, D-56564
Neuwied (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06905

(74) Anwalt: **SCHMIDT, Werner**; LTS Lohmann Therapie-
Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juni 2001 (19.06.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, RU, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 32 132.1 1. Juli 2000 (01.07.2000) US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEM AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SELZER, Torsten**

(54) Title: DERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING NON-STEROIDAL ANTIPHLOGISTICS WITH SELECTIVE
COX-2 INHIBITION

(54) Bezeichnung: DERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ENTHALTEND NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA
MIT SELEKTIVER COX-2-HEMMUNG

(57) Abstract: The invention relates to a dermal therapeutic system which enables a COX-2 inhibitor to be continuously supplied to
the skin and the adjacent articular structures over a long period of time. Said dermal therapeutic system can either be a transdermal
therapeutic system (TTS) or a superficial therapeutic system (STS).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Dermales Therapeutisches System, welches eine konstante Abgabe eines
COX-2-Inhibitors über einen längeren Zeitraum an die Haut, und die angrenzenden Gelenkstrukturen ermöglicht. Das Dermale
Therapeutische System kann entweder ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) oder ein Superfizielles Therapeutisches
System (STS) sein.

Attorney Docket No. 01371/2/US

Inventor: Inoo et al.

Application No. 10/683,623

2 of 5

WO 02/02111 A1

Dermales Therapeutisches System enthaltend nichtsteroidale Antiphlogistika mit selektiver COX-2-Hemmung

Die Erfindung betrifft ein Dermales Therapeutisches System, das die Abgabe von
5 nichtsteroidalen Antiphlogistika mit selektiver COX-2-Hemmung an die Haut,
insbesondere die menschliche Haut ermöglicht.

10 Dermale Therapeutische Systeme lassen sich einteilen in Transdermale
Therapeutische Systeme (TTS) und Superfizielle Therapeutische Systeme (STS).

Transdermale Therapeutische Systeme sind Darreichungsformen, die auf die Haut
appliziert werden und die konzipiert sind, einen Arzneistoff systemisch verfügbar
zu machen. TTS können den therapeutischen Wert einer Arzneistoffverabreichung
erhöhen, indem eine konstante Abgabe des Arzneistoffes über einen längeren
15 Zeitraum in das Blutkompartiment gewährleistet ist. Probleme wie gastrointestinale
Intoleranz, niedrige enterale Absorption, „First Pass“-Metabolisierung in der Leber
und erhöhte Applikationsfrequenz bei niedrigen Halbwertzeiten können damit
umgangen werden.

20 Superfizielle Therapeutische Systeme (STS) sind Darreichungsformen, die auf die
Haut appliziert werden und die konzipiert sind, einen Arzneistoff topisch für die Haut
verfügbar zu machen. STS können den therapeutischen Wert einer topischen
Arzneistoffverabreichung erhöhen, indem eine konstante Abgabe des Arzneistoffes
über einen längeren Zeitraum in das Hautkompartiment gewährleistet ist.

25 Dermale Therapeutische Systeme bestehen, nach dem Stand der Technik, aus einer
arzneistoffundurchlässigen Trägerschicht, einer arzneistoffhaltigen Reservoir- oder
Matrixschicht, gegebenenfalls einer Steuermembran sowie einer Haftklebeschicht zur
Befestigung auf der Haut, wobei diese mit der arzneistoffhaltigen Schicht identisch
30

sein kann, und einer vor Applikation zu entfernenden, ebenfalls arzneistoff- undurchlässigen Schutzschicht. Die arzneistoffhaltige Schicht besteht aus Arzneistoff und Hilfsstoffen, wie z. B. Weichmacher, Klebrigmacher, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Füllstoffe, Trägerstoffe und Permeations-beschleuniger. Die hierfür in
5 Frage kommenden pharmazeutisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) wie z. B. Diclofenac sind seit längerer Zeit bekannt. Sie werden vielfach oral, parenteral oder auch als Salben zur Behandlung
10 von Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis, Entzündungen von Gelenken, arthrotischen und degenerativen Gelenkerkrankungen und bei Schmerzen, die mit diesen Erkrankungen in Zusammenhang stehen, verabreicht. Als gefährliche Nebenwirkungen können jedoch, insbesondere bei systemischer Verabreichung u. a. gastrointestinale Blutungen und Perforationen im gastrointestinalen System auftreten.
15 Inzwischen wurde eine neue Stoffklasse von nichtsteroidalen, antiphlogistisch wirkenden Verbindungen entwickelt, welche das Enzym Cyclooxygenase 2 selektiv hemmen und weniger bzw. schwächere Nebenwirkungen zeigen als die oben genannten NSAR. Insbesondere wird das Risiko des Auftretens von gastrointestinalen Komplikationen deutlich herabgesetzt. Zu diesen COX-2-Inhibitoren genannten
20 Verbindungen gehören z. B. Diaryl-2(5H)-furanone und deren Analoga, insbesondere 3-Aryl-4-(4-methyl-sulfonylphenyl)-2-furanone (Chan, C.-C., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 290 (1999), 551-560), ferner Verbindungen der Klasse 4-[5-Aryl-3-(trifluormethyl)pyrazol-1-yl] benzolsulfonamid (Scarpignato, C. et al., Gastroenterol. Int. 12/4 (1999), 186-215; Bjarnason, I., Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 31, Suppl. 1
25 (1999), 27-36; WO 95/15316).

Rofecoxib (3-Phenyl-4-[4-methylsulfonylphenyl]-2(5H)-furanon) ist das erste auf dem Markt befindliche nichtsteroidale Antiphlogistikum mit selektiver COX-2-Hemmung. Rofecoxib wurde in mehreren klinischen Studien zur symptomatischen Behandlung
30 von arthrotischen Reizzuständen untersucht. In den klinischen Studien waren Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten unter Rofecoxib-Therapie signifikant geringer als bei Patienten unter einer Therapie

mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika, die als Vergleichssubstanz dienten. In zwei Endoskopie-Studien über 24 Wochen an Patienten war der Prozentsatz der Patienten mit endoskopisch nachweisbaren gastroduodenalen Ulzera nach 12-wöchiger Behandlungszeit unter Placebo und Rofecoxib 25 bzw. 50 mg/Tag vergleichbar. In beiden Studien war die kumulative Inzidenz gastroduodenaler Ulzera über den Zeitraum von 12 bzw. 24 Wochen unter Rofecoxib signifikant geringer als unter Ibuprofen 2400 mg/Tag.

Rofecoxib ist insbesondere zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (Arthrosen) indiziert. In den USA ist die Substanz auch als Antiphlogistikum zugelassen.

Jedoch ist die systemische Verabreichung von Rofecoxib und anderen COX-2-Inhibitoren ebenfalls mit unerwünschten Nebenwirkungen (wenn auch in schwächerem Maße) verbunden. Als Beispiele sind zu nennen Ödeme, Flüssigkeitseinlagerungen, Bauchschmerzen, Benommenheit, Hypertonie, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Lebertoxizität und gastrointestinale Toxizität können bei längerer Behandlung mit COX-2-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Darreichungsform für den COX-2-Inhibitor, insbesondere Rofecoxib bereitzustellen, die den Wirkstoff möglichst selektiv an das zu therapierende, von Arthrose, Entzündungen oder sonstigen rheumatischen Erkrankungen befallene Zielorgane liefert.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Dermales Therapeutisches System, das derartig konzipiert ist, daß eine konstante Abgabe des Wirkstoffes (COX-2-Inhibitor) über einen längeren Zeitraum an die Haut und die umliegenden Gelenkstrukturen gewährleistet ist.

Die erfindungsgemäßen Systeme können sowohl in Form von Matrixsystemen, als auch in Form von Membran- oder Reservoirsystemen eingesetzt werden. Es ist unerheblich, welche Polymere, Harze und eventuell weitere Zusatzstoffe eingesetzt werden, sofern die Formulierung geeignet ist, den Wirkstoff COX-2-

5 Inhibitor an die Haut abzugeben.

Im einfachsten Fall kann der Wirkstoff in einer Lösung von Grundpolymeren grob, kolloidal oder molekular dispergiert sein, die Mischung auf eine geeignete Unterlage - in der Regel eine silikonisierte thermoplastische Folie - beschichtet werden und, nach Abdampfen der Lösemittelanteile, mit einer weiteren Folie
10 abgedeckt werden, welche die spätere Rückseite des TTS/STS darstellt. Durch Stanzen flächiger Gebilde in der gewünschten geometrischen Form werden TTS/STS aus einem solchen Laminat erhalten.

Geeignete Grundstoffe für das erfindungsgemäße System sind Polymere auf
15 Basis von Acrylsäure oder Methacrylsäure und deren Ester, Isobutylen, Ethylen-Vinylacetat, Kautschuken, Styrol-Diencopolymeren, Synthesekautschuken oder Heißschmelzkleber. Diese Auflistung ist bei weitem nicht vollständig, läßt aber die breite Anwendungsfähigkeit des erfindungsgemäßen Prinzips erkennen.

20 Die erfindungsgemäßen TTS/STS können weiterhin zwei oder mehrere Matrixschichten aufweisen, wobei die einzelnen Matrixschichten unterschiedliche Konzentrationen an Wirkstoff enthalten können. Ferner können die einzelnen Matrixschichten unterschiedliche Haftkleber aufweisen. Um eine Steuerung der Freisetzung zu ermöglichen, sofern dies nicht durch andere Mechanismen bewirkt
25 wird, kann das Reservoir auch mit einer Steuermembran versehen werden, welche die Abgabe des Wirkstoffs an die Haut steuert.

Der Aufbau des erfindungsgemäßen TTS/STS umfaßt außerdem eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige
30 Schutzfolie bzw. Abziehfolie. Als Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, die sich durch besondere Festigkeit auszeichnen, darüber hinaus aber nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid,

Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionsperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder
5 ähnlichen, dem Fachmann bekannten Stoffe. Für die ablösbare Schutzschicht können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch eine geeignete Oberflächenbehandlung wie z. B. Silikonisierung ablösbar sind. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten wie Polyetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan,
10 Polyvinylchlorid oder ähnliche verwendet werden.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform kann der Wirkstoff aber auch in einem beutelförmigen Reservoir vorliegen, welches mit einer flüssigen hochviskosen, halbfesten oder thixotropen Matrix gefüllt ist, die den Wirkstoff enthält. Besonders
15 vorteilhaft ist es, wenn das halbfeste oder thixotrope Wirkstoffreservoir einen Gelbildner enthält. Die der Haut abgewandte Beutelnrückseite muß dabei wirkstoffundurchlässig sein. Optional kann eine wirkstoffdurchlässige Membran die Steuerung der Wirkstofffreisetzung übernehmen.

20 Als Hilfsstoffe, die in einer oder mehreren Matrixschichten vorliegen, kommen z. B. Weichmacher in Betracht. In Abhängigkeit von dem verwendeten Polymer können dies sein: höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Carbonsäureester wie n-Butyladipat, Triglyceride, oder mehrwertige Alkohole.

25 Falls ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von COX-2-Inhibitoren verwendet wird, ist in vielen Fällen die Gegenwart eines Permeationsbeschleunigers sinnvoll, wie z. B. Fettalkohole wie Decanol, Dodecanol, Fettsäuren wie Ölsäure, Myristinsäure und Polyoxyethylenfettalkoholether. Vorzugsweise werden von diesen Polyoxylaurylether (Brij®) eingesetzt. Auch Polyoxyethylenfettsäureester
30 und Fettsäureester wie Sorbitanmonolaurat oder Ester von langkettigen Fettsäuren mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol oder Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure sowie Stoffe wie Olsäurediethanolamin kommen in Betracht.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung eines TTS

- 5 Die erfindungsgemäßen TTS können z. B. wie folgt hergestellt werden:
Es werden 50 g Rofecoxib sowie 20 g eines geeigneten permeationsfördernden
Stoffes (z. B. Brij®30) in 200 g 1,2-Propandiol gelöst. Diese Lösung wird mittels einer
geeigneten Rührapparatur in den Silikonkleber 4301 der Fa. Dow Corning (USA),
gegeben und dispergiert, so daß möglichst eine homogene Flüssig-Flüssig-
10 Dispersion entsteht. Diese Dispersion wird mit einer geeigneten Vorrichtung
homogen auf eine Trägerfolie, z. B. aus Polyethylenterephthalat beschichtet.
Anschließend wird durch eine kontrollierte Trocknung das Lösungsmittel des
Silikonklebers sowie etwaige Anteile des Propandiols entfernt. Das so erhaltene
Laminat wird anschließend mit einer weiteren Folie aus Polyethylenterephthalat
15 zukaschiert. Zuletzt werden TTS einer bestimmten Fläche ausgestanzt und in ein
geeignetes Packmittel verpackt.

Beispiel 2: Herstellung eines STS

- 20 Die erfindungsmäßen STS können z. B. wie folgt hergestellt werden:
Es werden 50 g Rofexoxib in 200 g 1,2-Propandiol gelöst. Diese Lösung wird mittels
einer geeigneten Rührapparatur in den Silikonkleber 4301 der Fa. Dow Corning
(USA), gegeben und dispergiert, so daß möglichst eine homogene Flüssig-Flüssig-
Dispersion entsteht. Diese Dispersion wird mit einer geeigneten Vorrichtung
25 homogen auf eine elastisches Trägergewebe, z. B. aus Polyethylenterephthalat
beschichtet. Anschließend wird durch eine kontrollierte Trocknung das Lösungsmittel
des Silikonklebers sowie etwaige Anteile des Propandiols entfernt. Das so erhaltene
Laminat wird anschließend mit einer weiteren Folie aus Polyethylenterephthalat
zukaschiert. Zuletzt werden STS einer bestimmten Fläche ausgestanzt und in ein
30 geeignetes Packmittel verpackt.

Patentansprüche

1. Dermales therapeutisches System enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen, und zur Behandlung von akuten, postoperativen und Menstruationsschmerzen, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe ein COX-2-Inhibitor ist.
2. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein 3,4-Diaryl-2(5H)-furanon ist.
3. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor ein 3-Aryl-4-(4-methylsulfonyl-phenyl)-2(5H)-furanon ist.
4. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor 3-Phenyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2(5H)-furanon (Rofecoxib) ist.
5. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor 4(5-aryl-3-trifluormethyl pyrazol-1-yl) benzolsulfonamid ist.
6. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl) pyrazol-1-yl]benzolsulfonamid (Celecoxib) ist.
7. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor Meloxicam ist.

8. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der COX-2-Inhibitor Nimesulide ist.
- 5 9. Dermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
- 10 10. Dermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein superfizielles therapeutisches System (STS) ist.
- 15 11. Dermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die COX-2-Inhibitor-Konzentration im System im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-% liegt.
- 20 12. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die COX-2-Inhibitor-Konzentration 1 bis 10 Gew.-% beträgt.

HT/EP 01/06905

IPC 7 A61K31/415 A61K31/42 A61K9/70 A61K31/18 A61K31/63
A61K31/5415

IPC 7 A61K

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

X	WO 96 38418 A (G.D.SEARLE & CO.) 5 December 1996 (1996-12-05) claims 1,9-16 page 118, line 29 -page 119, line 31	1,9-11
X	EP 1 005 865 A (PANACEA BIOTEC) 7 June 2000 (2000-06-07) claims example III	1,8,10, 11
A	EP 0 812 587 A (PANACEA BIOTEC) 17 December 1997 (1997-12-17) claims examples	1,8-11

- / - -

☒ Patent family members are listed in annex.

8 document member of the same patent family

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/06905

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 01 41783 A (B. LEVIN) 14 June 2001 (2001-06-14) claims 1,4,13,15-19,29-32,42,52 page 3, line 27 - line 29 page 4, line 9 - line 26 page 6, line 26 - line 27 page 7, line 6 - line 9 page 11, line 17 page 12, line 1 - line 2 page 12, line 11</p>	1,4,6,7, 9,11
X, P	<p>WO 01 35883 A (XEL HERBACEUTICALS) 25 May 2001 (2001-05-25) claims 1,7,10-12 page 4, line 21 page 4, line 25 page 6, line 14 - line 15 page 10, line 4 -page 11, line 7 examples V-17</p>	1,4,6, 9-11
E	<p>WO 01 52897 A (PANACEA BIOTEC) 26 July 2001 (2001-07-26) claims examples</p>	1,4,6, 10,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06905

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9638418	A	05-12-1996	AU 5886296 A CA 2223154 A1 EP 0828718 A1 WO 9638418 A1	18-12-1996 05-12-1996 18-03-1998 05-12-1996
EP 1005865	A	07-06-2000	BR 9804993 A CN 1253776 A EP 1005865 A1	06-06-2000 24-05-2000 07-06-2000
EP 812587	A	17-12-1997	AU 696767 B2 CA 2186919 A1 CZ 9603165 A3 HU 9601443 A2 JP 3056694 B2 JP 10139661 A NO 302334 B1 NZ 299500 A EP 0812587 A1 AU 6796096 A	17-09-1998 01-04-1998 13-05-1998 28-04-1998 26-06-2000 26-05-1998 23-02-1998 24-02-1997 17-12-1997 09-04-1998
WO 0141783	A	14-06-2001	AU 1953701 A WO 0141783 A1	18-06-2001 14-06-2001
WO 0135883	A	25-05-2001	AU 1780101 A WO 0135883 A1	30-05-2001 25-05-2001
WO 0152897	A	26-07-2001	WO 0152897 A2	26-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
F. 01/EP 01/06905

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/415 A61K31/42 A61K9/70 A61K31/18 A61K31/63
A61K31/5415

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 38418 A (G.D. SEARLE & CO.) 5. Dezember 1996 (1996-12-05) Ansprüche 1,9-16 Seite 118, Zeile 29 -Seite 119, Zeile 31 ---	1,9-11
X	EP 1 005 865 A (PANACEA BIOTEC) 7. Juni 2000 (2000-06-07) Ansprüche Beispiel III ---	1,8,10, 11
A	EP 0 812 587 A (PANACEA BIOTEC) 17. Dezember 1997 (1997-12-17) Ansprüche Beispiele --- -/-	1,8-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06905

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	<p>WO 01 41783 A (B. LEVIN) 14. Juni 2001 (2001-06-14) Ansprüche 1,4,13,15-19,29-32,42,52 Seite 3, Zeile 27 - Zeile 29 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 26 Seite 6, Zeile 26 - Zeile 27 Seite 7, Zeile 6 - Zeile 9 Seite 11, Zeile 17 Seite 12, Zeile 1 - Zeile 2 Seite 12, Zeile 11</p>	<p>1,4,6,7, 9,11</p>
X,P	<p>WO 01 35883 A (XEL HERBACEUTICALS) 25. Mai 2001 (2001-05-25) Ansprüche 1,7,10-12 Seite 4, Zeile 21 Seite 4, Zeile 25 Seite 6, Zeile 14 - Zeile 15 Seite 10, Zeile 4 -Seite 11, Zeile 7 Beispiele V-17</p>	<p>1,4,6, 9-11</p>
E	<p>WO 01 52897 A (PANACEA BIOTEC) 26. Juli 2001 (2001-07-26) Ansprüche Beispiele</p>	<p>1,4,6, 10,11</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06905

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9638418	A	05-12-1996	AU	5886296 A	18-12-1996
			CA	2223154 A1	05-12-1996
			EP	0828718 A1	18-03-1998
			WO	9638418 A1	05-12-1996
EP 1005865	A	07-06-2000	BR	9804993 A	06-06-2000
			CN	1253776 A	24-05-2000
			EP	1005865 A1	07-06-2000
EP 812587	A	17-12-1997	AU	696767 B2	17-09-1998
			CA	2186919 A1	01-04-1998
			CZ	9603165 A3	13-05-1998
			HU	9601443 A2	28-04-1998
			JP	3056694 B2	26-06-2000
			JP	10139661 A	26-05-1998
			NO	302334 B1	23-02-1998
			NZ	299500 A	24-02-1997
			EP	0812587 A1	17-12-1997
			AU	6796096 A	09-04-1998
WO 0141783	A	14-06-2001	AU	1953701 A	18-06-2001
			WO	0141783 A1	14-06-2001
WO 0135883	A	25-05-2001	AU	1780101 A	30-05-2001
			WO	0135883 A1	25-05-2001
WO 0152897	A	26-07-2001	WO	0152897 A2	26-07-2001